P 30910 (1862)

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

ÉTUDE SUR LA RECHERCHE, LES CARACTÈRES DISTINCTIFS ET LE DOSAGE DES ALCALOÏDES ORGANIQUES NATURELS.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
le mardi 22 juillet 1862,

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE,

PAR ALFRED VALSER,
Né à Châlons sur-Marne,
Préparateur de physique et d'histoire naturelle à l'École supérieure de Pharmacie de Paris,
Grand prix de la même école (médaille d'or, 1860),
Interne premier prix des hôpitaux civils de Paris (médailles d'argent, 1859 et 1861),
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.



PARIS.
E. THUNOT ET Cᵉ, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE,
RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON.
1862

P. 5. 293 (1862) 7

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

ÉTUDE SUR LA RECHERCHE, LES CARACTÈRES DISTINCTIFS ET LE DOSAGE DES ALCALOÏDES ORGANIQUES NATURELS.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
le mardi 22 juillet 1862,

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE,

PAR ALFRED VALSER,
Né à Châlons-sur-Marne,
Préparateur de physique et d'histoire naturelle à l'École supérieure de Pharmacie de Paris,
Grand prix de la même école (médaille d'or, 1860),
Interne premier prix des hôpitaux civils de Paris (médailles d'argent, 1859 et 1861),
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS BIBLIOTHÈQUE



PARIS.
E. THUNOT ET Ce, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE,
RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON.
1862

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Guibourt, Secrétaire, Agent comptable.
Chatin, Professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M. Caventou.

PROFESSEURS.

MM.	Bussy	Chimie inorganique
	Berthelot	Chimie organique.
	Lecanu	Pharmacie.
	Chevallier	Pharmacie.
	Guibourt	Histoire naturelle des médicaments.
	Chatin	Botanique.
	Valenciennes	Zoologie.
	Gaultier de Claubry	Toxicologie.
	Buignet	Physique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MM. Moquin-Tandon.
Regnault.

AGRÉGÉS.

MM. L. Figuier.
Reveil.
Lutz.
L. Soubeiran.

MM. Riche.
Bouis.
Grassi.

Nota. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

TÉMOIGNAGE DE RECONNAISSANCE ET D'AFFECTION.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE.

A MES AUTRES PARENTS.

A M. MALENFANT

Mon premier maître,

Hommage de reconnaissance.

A M. BUSSY,

Membre de l'Institut, Directeur de l'École de Pharmacie de Paris,

---

A MM. GUIBOURT, VALENCIENNES, CHATIN, BUIGNET ET BOUIS,

Professeurs à l'École de Pharmacie de Paris,

Hommage de gratitude pour la bienveillance qu'ils m'ont toujours témoignée pendant la préparation de leurs cours.

A MM. LUTZ, LECONTE, MORIN,

BAUDRIMONT ET PERSONNE,

Pharmaciens en chef des hôpitaux.

A MM. DEVERGIE, BOURDON, GUÉRIN ET RICHARD,

Médecins et chirurgiens des hôpitaux de Paris.

A MES BONS AMIS ET COLLÈGUES DE LOURCINE

A. PETIT ET V. ORILLARD.

A. VALSER.

ÉTUDE

SUR LA RECHERCHE, LES CARACTÈRES DISTINCTIFS ET LE DOSAGE DES ALCALOÏDES ORGANIQUES NATURELS.



Mon but, dans cette thèse, n'est pas de passer en revue les nombreux travaux publiés sur cet important sujet, ni de faire, même en abrégé, l'histoire de la question. Ayant observé quelques faits nouveaux, je viens purement et simplement les exposer ici en appelant d'avance l'indulgence de mes juges sur ce premier essai.

Dans la première partie, j'indique en quelques mots un moyen simple de combler la lacune signalée depuis longtemps dans la méthode de Stas, en ce qui concerne la recherche de la morphine dans les cas d'empoisonnement. J'étudie ensuite un nouveau réactif général extrêmement sensible, propre à faire reconnaître la présence d'un alcaloïde végétal, soit dans une solution, soit à l'état de liberté, et que l'on peut employer tout d'abord pour s'assurer si. dans l'opération, on a obtenu un alcaloïde. Si cet essai préliminaire donne un résultat négatif, on peut se dispenser de recherches ultérieures.

Si, au contraire, on est averti de la présence d'un alcaloïde, il faut procéder à sa détermination. Un grand nombre de réactions plus ou moins caractéristiques sont déjà connues et permettent, pour la plupart, d'en découvrir la plus faible quantité. D'autres, au contraire, sont encore mal caractérisées et difficiles à reconnaître. J'ai fait, sur les principaux alcaloïdes, une série de recherches dans le

but d'obtenir de nouveaux moyens de les distinguer les uns des autres, et j'ai été assez heureux pour réussir dans quelques cas. Sans revenir sur les caractères qui sont connus depuis longtemps, j'ai indiqué, dans la seconde partie de ce travail, les principaux résultats auxquels je suis arrivé.

Dans la troisième partie, j'étudie une nouvelle combinaison des alcaloïdes, parfaitement définie, très-stable, très-insoluble dans l'eau, présentant en un mot toutes les garanties pour un dosage exact, et j'applique l'étude de ce composé à la détermination de l'équivalent des principaux alcaloïdes. Je termine en exposant un procédé général pour titrer facilement et avec rapidité toutes les substances et préparations pharmaceutiques contenant des alcaloïdes.

PREMIÈRE PARTIE.

ADDITION AU PROCÉDÉ DE STAS POUR LA RECHERCHE DES ALCALOIDES ORGANIQUES. NOUVEAU RÉACTIF GÉNÉRAL DES ALCALOIDES. APPLICATION A L'ÉTUDE DES HUILES MÉDICINALES.

§ 1. — Outre le grand nombre de procédés particuliers donnés pour extraire les alcaloïdes des végétaux qui les contiennent, plusieurs procédés généraux ont été successivement proposés surtout dans le but de les retrouver dans les cas d'empoisonnement. Le seul que l'on emploie maintenant dans les recherches de ce genre est celui de Stas. Sa généralité, sa simplicité et surtout l'immense avantage de n'altérer en rien les substances sur lesquelles on opère lui font bien mériter cette préférence exclusive. Cette méthode, devenue classique, est trop connue pour que j'aie besoin de la rappeler ; depuis longtemps cependant on a signalé une lacune d'autant plus regrettable que l'alcaloïde, qui ne rentre pas dans cette méthode générale, est un des plus importants et par ses propriétés toxiques et par le fréquent usage qu'on en fait en médecine. La méthode de Stas suppose en effet que tous les alcaloïdes sont solubles dans l'éther, cela est vrai pour tous ceux que l'on connaît jusqu'à présent, la morphine exceptée ; elle pourrait donc échapper aux recherches. M. Reveil d'une part, M. Lefort plus récemment encore ont fait voir que l'éther n'était pas propre à faire retrouver cet alcaloïde. Pour le faire rentrer dans la méthode générale, il fallait substituer à l'éther, dans le cas particulier de la morphine, un liquide neutre, volatil, non miscible à l'eau et dissolvant la morphine. Le problème ainsi posé, j'ai essayé un grand nombre de liquides, et enfin j'ai trouvé l'éther acétique qui remplit parfaitement toutes ces conditions. La morphine y est facilement soluble, mieux même que dans l'alcool ; il ne se mêle à l'eau que dans la proportion de 1/7 et vient surnager à sa surface comme l'éther ordinaire ; enfin il bout à 74°, ce qui permet de l'évaporer facilement et d'obtenir la morphine qu'il avait dissoute.

Je dois ici faire une observation à propos de l'éther acétique à employer. Celui qui est usité en pharmacie n'est pas pur, il contient une assez grande quantité d'alcool et d'eau, souvent de l'acide acétique libre, et enfin de l'éther ordinaire.

En cet état, il se mêle en toute proportion avec l'eau et ne pourrait pas servir au but que nous nous proposons; il faut le mettre en contact quelques heures avec du chlorure de calcium en poudre additionné d'un peu de chaux éteinte et le rectifier sur ce mélange au bain-marie. Un thermomètre plongeant dans le liquide indique la température, et l'on ne recueille que les produits qui passent entre 74° et 80°. En opérant de la sorte, on obtient un éther qui ne se mêle plus qu'en faible proportion avec l'eau et qui s'en sépare facilement. Voici maintenant comment il faut opérer.

On sait qu'après différents traitements que je n'ai pas besoin de rappeler, on obtient l'alcaloïde en dissolution aqueuse, on additionne cette liqueur de bicarbonate de potasse et l'on agite avec un peu d'éther; on décante celui-ci et on l'évapore avec les précautions indiquées par Stas. On ajoute ensuite à la liqueur aqueuse restée dans le tube un peu de potasse caustique et une nouvelle quantité d'éther; on agite et l'on décante de nouveau cet éther que l'on évapore comme ci-dessus. Tous les alcaloïdes sont dans le résidu de ces deux évaporations, excepté la morphine, qui est restée dans la liqueur aqueuse alcaline. Jusqu'à présent, nous avons suivi à la lettre le procédé de Stas; c'est alors qu'à cette liqueur aqueuse on ajoute quelques centimètres cubes d'éther acétique; on agite, on décante l'éther acétique avec une pipette et l'on évapore au bain-marie. La morphine, s'il y en a, reste comme résidu de cette évaporation. Comme on le voit, cette petite modification ne change rien à la marche de l'opération, et elle rend au procédé toute la généralité désirable.

§ 2. — Après avoir fait subir aux matières suspectes le traitement précédent, il est très-avantageux de déterminer immédiatement si l'on a obtenu un alcaloïde. Si le résultat est négatif, il faut diriger ses recherches d'un autre côté; si, au contraire, on peut constater la présence d'un alcaloïde, il ne reste plus qu'à en déterminer la nature. Quelques réactions générales peuvent être employées à cet effet. On dissout une petite quantité du produit de l'évaporation des liqueurs éthérées dans quelques gouttes d'eau acidulée, et l'on soumet cette solution à l'action des réactifs généraux.

M. Sonnenchein a signalé l'acide phospho-molybdique qui précipite toutes les bases organiques et forme avec elles un précipité très-insoluble dans l'eau même acidulée, et peu soluble dans l'alcool et l'éther. Il est dissous et décomposé par les alcalis et les sels alcalins. Les principes immédiats non azotés, digitaline, méconine, etc., ne sont pas précipités. Cependant certaines matières colorantes azotées le sont et l'ammoniaque et les sels ammoniacaux également. Un grand

nombre de sels minéraux le sont aussi. Comme on le voit, ce réactif précipite un assez grand nombre de corps étrangers aux alcaloïdes, et surtout la propriété qu'il présente de donner un précipité dans les sels ammoniacaux le rend d'un emploi peu avantageux.

Aussi à ce réactif préférerais-je l'eau iodée qui donne, avec tous les alcaloïdes, un précipité marron. C'est M. Bouchardat qui, dès 1832, a signalé cette réaction dont la sensibilité est vraiment très-grande. L'iode dissous dans l'iodure de potassium en solution étendue est même sans contredit le meilleur contre-poison des alcaloïdes organiques. Le tannin, que l'on emploie souvent, lui est certainement inférieur; en effet, les tannates d'alcaloïdes sont facilement solubles dans les acides faibles, dans les liqueurs alcalines également, il doit donc y en avoir toujours une petite quantité de dissoute soit dans l'estomac, soit dans les intestins. J'ai eu plusieurs fois l'occasion de voir les bons effets de l'eau iodée sur des enfants qui s'étaient empoisonnés avec des baies de belladone.

Le chlorure d'or peut également être considéré comme un réactif général des alcaloïdes; dans leur solution aqueuse il donne un précipité jaune, ce réactif, quoique moins sensible que le précédent, peut encore être considéré comme un réactif général.

Celui sur lequel j'insisterai plus particulièrement, c'est l'iodure double de mercure et de potassium $2HgI + KI$. Pour obtenir ce réactif, on dissout 10 grammes d'iodure de potassium dans 100 grammes d'eau distillée, on ajoute un excès de biiodure de mercure, on laisse en contact pendant quelque temps, en agitant de temps en temps, puis on filtre.

Ce composé signalé depuis longtemps comme réactif de l'atropine, puis de la strychnine par M. de Vry, est certainement le meilleur réactif général que l'on puisse employer pour déceler la présence d'un alcaloïde. Tous, sans exception, donnent avec lui un précipité blanc jaunâtre, caillebotté, d'une insolubilité remarquable dans l'eau, les acides et les alcalis étendus, et fort peu soluble dans un excès de réactif, soluble au contraire dans l'alcool et souvent dans l'éther, quand l'alcaloïde lui-même peut se dissoudre dans ce liquide. J'ai étudié avec soin cette réaction caractéristique, et elle est d'une sensibilité vraiment prodigieuse : 0gr.,01 centigr. de strychnine dissoute dans un litre d'eau à l'aide d'un peu d'acide y est facilement décelée à l'aide du réactif, et ce n'est certainement pas encore là la limite; on peut donc compter au moins sur une sensibilité de 1 cent-millième. Les autres alcaloïdes donnent des résultats analogues, sauf cependant les alcaloïdes volatils qui donnent un précipité plus soluble.

Pour m'assurer si cette réaction appartenait exclusivement aux alcaloïdes, j'ai fait agir le réactif sur une foule de corps organiques, et j'ai pu constater l'absence de toute réaction :

1° Avec les amides qui se rapprochent le plus des alcaloïdes : urée, glycolammine, leucine, asparagine, etc. La caféine et la théobromine, que des travaux récents ont rapprochées des amides alcalines du guano, ne donnent pas de précipité, et s'éloignent encore par ce point des autres alcaloïdes dont elles diffèrent déjà à tant d'autres points de vue ;

2° Les principes immédiats qui se rapprochent le plus des alcaloïdes par leurs propriétés médicales, sinon par leurs propriétés chimiques et que l'on range maintenant dans la série des glucosides, sont également sans action sur le réactif. J'ai pu le constater sur la digitaline, la picrotoxine, la salicine, la phloridzine, la saponine, la smilacine, etc.;

3° Les matières colorantes azotées : indigo, orcéine, phloridzéine, alizarine, etc., ne donnent aucun précipité;

4° Les acides organiques azotés : acide urique, hippurique, picrique, etc.;

5° Les matières neutres : gomme-sucre, glycérine, manne, etc.;

6° Les acides organiques tartrique, citrique, tannique, etc., sont également sans action.

Les matières protéiques et gélatineuses présentent une propriété remarquable, elles ne sont pas précipitées dans une liqueur alcaline, mais en présence des acides elles donnent lieu à un précipité ressemblant jusqu'à un certain point à celui produit par les alcaloïdes, mais s'agglomérant en masse gélatineuse élastique. Le blanc d'œuf, par exemple, qui n'est pas troublé par l'addition du réactif, quand on le fait dissoudre dans l'eau à cause de l'alcali libre qu'il contient toujours, donne immédiatement un précipité abondant quand la liqueur a été additionnée de quelques gouttes d'acide. Certaines matières extractives et glutineuses faisant partie des extraits donnent également un précipité avec le réactif. Cette propriété empêche que l'on puisse s'en servir directement pour constater, dans une liqueur extractive, la présence des alcaloïdes.

On voit donc qu'il est facile, dans le cas qui nous occupe, de constater la présence de la moindre quantité d'un alcaloïde, puisque dans le traitement par l'éther les matières albumineuses qui seules pourraient induire en erreur se trouvent éliminées.

Du reste la présence des sels alcalins ou terreux dans une liqueur ne trouble nullement la réaction, et l'ammoniaque elle-même, qui, à l'état caustique et en

excès, donne un précipité blanc, est complétement sans action quand elle est saturée par un acide.

Cet iodure double est donc pour les alcaloïdes un réactif d'une généralité et d'une sensibilité incontestables, et son emploi pour déceler des traces d'alcaloïdes peut rendre de grands services.

§ 3. — J'ai appliqué le procédé général de Stas à l'examen d'une classe de médicaments dont les propriétés ont souvent été révoquées en doute, je veux parler des huiles médicinales. M. Soubeiran et la plupart des pharmacologistes émettent hautement le doute que ces huiles contiennent les principes actifs des plantes avec lesquelles elles sont préparées. J'ai fait de l'huile de belladone avec la plante fraîche comme le prescrit le codex; 100 grammes de cette huile furent mis dans un flacon avec 100 grammes d'alcool à 90°, additionné de 2 grammes d'acide tartrique, en ayant soin d'agiter le mélange de temps en temps pendant une journée; le lendemain l'alcool surnageant fut décanté et évaporé au bain-marie, le résidu repris par un peu d'eau distillée bouillante et la solution fut jetée sur un filtre préalablement mouillé pour éliminer les corps gras qui se trouvaient en suspension. Cette solution additionnée de potasse caustique en léger excès fut agitée en présence de l'éther. Celui-ci décanté et évaporé à siccité au bain-marie laissa un résidu que les caractères généraux indiqués ci-dessus me firent facilement reconnaître pour un alcaloïde. En effet, en dissolvant ce résidu dans un peu d'eau acidulée on obtenait une liqueur incolore donnant, avec l'eau iodée, un précipité marron abondant, avec l'iodure double de mercure et de potassium un précipité jaune caséeux également très-marqué. Le chlorure d'or donnait un précipité jaune cristallin. La présence d'un alcaloïde dans l'huile de belladone étant démontrée par ces réactions, cet alcaloïde ne peut être évidemment que de l'atropine dont il présentait, d'ailleurs, tous les caractères négatifs.

J'ai fait, sur l'huile de ciguë, des recherches analogues en opérant de la même manière, et j'ai pu y constater la présence de la conicine.

Dans du baume tranquille, préparé depuis longtemps, j'ai constaté la présence d'un mélange d'alcaloïdes au moyen des réactifs généraux indiqués ci-dessus, mais la petite quantité de produit obtenu m'a empêché de les séparer les uns des autres et d'en reconnaître les caractères particuliers.

Je crois donc que la présence des alcaloïdes dans les huiles médicinales est hors de doute et que ce serait à tort qu'on les considérerait comme des médicaments inactifs, ainsi qu'on l'a quelquefois prétendu.

DEUXIÈME PARTIE.

CARACTÈRES DISTINCTIFS DES ALCALOIDES.

L'alcaloïde une fois obtenu, soit par la méthode de Stas, soit par tout autre moyen, il est indispensable d'en déterminer les caractères afin d'en connaître la nature. Les recherches toxicologiques surtout exigent que l'identité de l'alcaloïde puisse être établie d'une manière absolue. Il est d'autres cas encore où l'on peut en avoir besoin : par exemple pour constater la pureté d'un alcaloïde destiné à un usage médical. Je n'ai pas besoin d'insister là-dessus, et le grand nombre d'observations déjà faites sur ce sujet suffit pour montrer que l'importance en est bien reconnue. Mon intention n'est pas, je le répète, de résumer ici tout ce qui a été dit sur la question, je ne reviendrai pas sur les faits définitivement acquis à la science, je viens seulement en indiquer quelques-uns qui pourront s'y ajouter. Je me suis imposé cependant de reproduire la plupart des réactions indiquées dans les ouvrages classiques, et quelques-unes, je dois le dire, me paraissent contestables, d'autres sont indiquées d'une manière contradictoire par différents auteurs, j'ai cherché à éclaircir les doutes à ce sujet.

Comme on le sait, c'est ordinairement par des actions oxydantes que l'on obtient sur les corps qui nous occupent les réactions les plus caractéristiques; on pouvait donc espérer, en faisant varier ces moyens oxydants et en faisant agir chacun d'eux sur tous les alcaloïdes, ou du moins sur les plus importants, obtenir des caractères propres à les distinguer. C'est ce que j'ai fait, et quoique la série des alcaloïdes sur lesquels j'ai opéré ne soit pas complète, elle est déjà assez nombreuse pour donner à ces caractères une valeur suffisante. Voici ceux sur lesquels j'ai agi : 1, narcotine; 2, morphine; 3, codéine; 4, strychnine; 5, brucine; 6, vératrine; 7, quinine; 8, cinchonine; 9, atropine: 10, solanine; 11, delphine; 12, aconitine; 13, conicine; 14, nicotine.

Acide sulfurique à froid et à chaud.

L'action de l'acide sulfurique a été déjà bien des fois étudiée, et souvent, des

résultats contraires ont été obtenus, peut-être parce que l'on n'opérait pas sur des alcaloïdes parfaitement purs, mais voici ce que j'ai pu constater.

Narcotine. Coloration jaune serin, en la mettant en contact avec très-peu d'acide sulfurique concentré à froid. En y ajoutant quelques gouttes d'eau et chauffant légèrement dans une capsule en étalant le liquide sur les parois on obtient une coloration violette.

Morphine. Rien à froid. A l'aide de la chaleur en opérant comme pour la narcotine, on obtient aussi une coloration violette.

Codéine. Légère coloration rose à froid. Coloration violette à chaud.

Strychnine. Aucune coloration sensible ni à froid ni à chaud ou bien une légère coloration fauve. Quelques ouvrages cependant indiquent que la strychnine est colorée en brun devenant violet; je n'ai jamais pu observer rien de semblable.

Brucine. Légère coloration rose à froid, rien de particulier par l'action de la chaleur.

Vératrine. Coloration brun orangé à froid, devenant spontanément violette, mais passant immédiatement au plus beau carmin si l'on chauffe avec précaution et en ayant soin de mettre très-peu d'acide.

Quinine. Légère coloration jaune serin à froid, devenant plus marquée par l'action de la chaleur.

Cinchonine. Rien.

Atropine. Odeur de roses assez marquée; on obtient une légère coloration violette à l'aide de la chaleur.

Solanine. Couleur jaune orangé à froid, passant rapidement au brun puis, au noir, si on laisse agir l'acide sulfurique concentré pendant quelque temps, mais devenant violet rose si l'on chauffe avec précaution après avoir étendu d'eau.

Delphine. Orangée à froid, devenant spontanément violette comme la vératrine.

Aconitine. Brune à froid, devenant comme l'atropine difficilement violette à chaud en présence de l'acide étendu.

Conicine. Rien. Je n'ai jamais vu apparaître la coloration pourpre passant au vert olive.

Nicotine. Coloration brune.

On voit, en définitive, qu'un assez grand nombre d'alcaloïdes sont susceptibles de donner une coloration violette par l'acide sulfurique sous l'influence de la chaleur, mais à part la vératrine et la delphine qui donnent cette coloration à froid, au bout de quelques instants de contact, les autres ne la donnent qu'à l'aide de la chaleur et en prenant quelques précautions. Pour l'obtenir avec la morphine,

la codéine, la narcotine, la solanine, l'atropine, l'aconitine, il faut prendre les précautions suivantes. Une parcelle d'alcaloïde additionnée d'une ou deux gouttes d'acide sulfurique concentré, ne se colorant pas spontanément en violet, on y ajoute 4 ou 5 gouttes d'eau et on chauffe légèrement sur une lampe à alcool, en étalant le liquide sur les parois de la capsule, que l'on chauffe le plus également possible, de manière à évaporer le liquide; au bout de quelques instants, il se produit une teinte violacée, mais qui passe facilement au brun si on chauffe trop, il faut, aussitôt que la teinte commence à se produire, cesser de chauffer et laisser la capsule à l'air, ordinairement la coloration se produit spontanément; quand la capsule est refroidie, si la teinte n'est pas assez marquée on chauffe de nouveau, toujours avec précaution, et on arrive toujours à une teinte violette passant quelquefois au lilas comme pour la solanine. En résumé, il faut éviter de chauffer trop brusquement, et étaler autant que possible la solution sur la capsule.

Acide sulfurique et bi-oxyde de Baryum.

Narcotine. Une parcelle de Narcotine additionnée d'acide sulfurique concentré prend immédiatement une couleur rouge quand on y ajoute un peu de bi-oxyde de Baryum en poudre. La chaleur augmente encore l'intensité de la coloration en la faisant passer au plus beau carmin. Cette coloration persiste pendant plusieurs heures.

La *Morphine* et la *Codéine* dans les mêmes circonstances se colorent en vert foncé.

La *Vératrine* se colore en rouge brique à froid, devenant violacé par l'action d'une légère chaleur.

La *Delphine* donne la même réaction.

La *Brucine* prend une couleur rouge orange devenant jaune pur par la chaleur.

La *Strychnine* ne donne rien de remarquable.

La *Nicotine* se colore en brun très-foncé.

La *Cinchonine*, l'*Aconitine*, l'*Atropine*, la *Solanine*, la *Conicine* ne donnent rien de remarquable.

L'acide sulfurique et le bi-oxyde de Baryum fournissent un moyen de reconnaître immédiatement la présence de petites quantités de narcotine dans de la morphine, sans avoir recours à la séparation par l'éther; la coloration verte produite par la morphine ne masque nullement la belle coloration carmin donnée par la narcotine.

Acide sulfurique et bioxyde de plomb.

Si l'on ajoute sur l'alcaloïde une ou deux gouttes d'acide sulfurique concentré, puis qu'on projette dans le mélange quelques parcelles de bioxyde de plomb.

La *narcotine* donne à froid une coloration brune devenant rouge cerise par l'action de la chaleur, la coloration ainsi obtenue est persistante.

La *morphine* et la *codéine* donnent une coloration bistre.

La *vératrine* ne présente rien de particulier ; la coloration produite par l'acide sulfurique seul est un peu masquée par le bioxyde de plomb.

La *brucine* devient brun marron, passant au jaune intense par la chaleur.

La *strychnine* donne une couleur bleue passant au violet ; cette réaction, connue depuis longtemps, est un des bons caractères de la strychnine.

La *quinine* prend une couleur jaune très-marquée.

Les autres alcaloïdes ne donnent rien qui puisse être signalé.

Comme on le voit, le bioxyde de plomb et celui de barium, par leur mélange avec l'acide sulfurique donnent, dans quelques cas, des réactions identiques avec les alcaloïdes, mais différentes dans d'autres ; ainsi la narcotine prend à peu près la même couleur; la strychnine, au contraire, qui n'est pas colorée par le bioxyde de ce barium l'est par l'oxyde puce.

Acide chlorhydrique et bioxyde de barium.

Après avoir additionné l'alcaloïde de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, si l'on y ajoute un peu de bioxyde de barium en poudre et que l'on chauffe légèrement le mélange.

La *brucine* prend une coloration violacée.

La *nicotine* devient rouge groseille. Cette réaction s'obtient très-facilement et est caractéristique pour la nicotine.

Aucun des autres alcaloïdes ne donne de réaction analogue, l'acide chlorhydrique et le bioxyde de barium n'y produisent rien qui mérite d'être noté.

On peut du reste obtenir la même coloration en ajoutant à une goutte de nicotine deux gouttes d'acide chlorhydrique et deux à trois gouttes d'eau chlorée, puis en chauffant légèrement.

La brucine donne aussi dans ces conditions une coloration violette, mais il est facile de distinguer ces deux alcaloïdes l'un de l'autre.

Chlorure d'or.

On a signalé depuis longtemps le chlorure d'or comme donnant avec la morphine une coloration bleue caractéristique, il est vrai que cela arrive souvent, mais outre que la réaction ne se produit pas toujours, et que très-souvent on a simplement un précipité jaune comme avec la généralité des alcaloïdes, d'autres, tels que la strychnine l'aconitine, peuvent dans certaines conditions donner la même réaction ; je l'ai obtenue avec l'aconitine beaucoup plus marquée qu'avec la morphine.

Cependant je crois que le chlorure d'or peut être considéré comme un bon réactif de la conicine. Une goutte de *conicine* divisée dans dix gouttes d'eau à peu près, additionnée ensuite de trois ou quatre gouttes d'une solution de chlorure d'or, donne une magnifique couleur violette assez fugace.

La *nicotine* dans les mêmes conditions donne une couleur brune bien différente.

Potasse caustique.

La *cinchonine* chauffée dans une capsule avec quelques gouttes d'une solution concentrée de potasse caustique, en ayant soin de diviser la cinchonine par une légère agitation de la capsule au-dessus de la flamme, se colore d'abord en brun ; si l'on continue à chauffer, il se produit une coloration bleue ou verte très-intense en même temps qu'il se dégage une odeur très-prononcée et très-agréable de mélilot.

La *quinine* donne lieu absolument au même phénomène.

Cette réaction peu importante pour la quinine, qui possède plusieurs caractères faciles à constater, peut être utile pour la cinchonine, qui n'a guère que des caractères négatifs. Aucun autre alcaloïde ne donne rien de semblable.

Telles sont les principales réactions sur lesquelles je voulais appeler l'attention ; j'ajouterai cependant encore quelques mots sur certains caractères signalés depuis longtemps, et qui me semblent contestables.

Plusieurs ouvrages annoncent par exemple que la brucine est colorée en bleu par le brome ; j'ai essayé en vain d'obtenir cette réaction, soit en opérant avec une solution alcoolique de brucine, soit sur la brucine en poudre ; je la considère au moins comme très-infidèle.

La strychnine n'est pas non plus colorée en violet par l'acide sulfurique ; quand elle est pure, c'est à peine si l'on observe une légère teinte roussâtre.

On dit aussi que la morphine chauffée avec de l'eau acidulée d'acide sulfurique

donne à un certain moment un liquide bleu : je n'ai jamais observé ce phénomène.

Je n'ai jamais vu non plus la conicine se colorer comme on l'indique avec l'acide sulfurique en pourpre passant au violet. Je dois faire remarquer, à propos de ces réactions, que je n'ai pas pu reproduire, que je ne prétends pas qu'elles n'ont jamais été obtenues; des résultats négatifs ne peuvent jamais rien prouver, mais j'ai cru devoir les signaler comme au moins très-infidèles.

Je puis être plus explicite pour quelques autres : le permanganate de potasse, par exemple, indiqué comme réactif de la strychnine avec laquelle il donne une coloration verte, ne peut pas être employé pour la caractériser, car tous les alcaloïdes et une foule d'autres substances donnent la même réaction.

Il en est de même de l'acide sulfurique et du bichromate de potasse indiqués comme donnant une coloration verte avec certains alcaloïdes, la morphine, la vératrine, la delphine, etc.; c'est une réaction qui se produit sous l'influence de la moindre quantité de matière étrangère quelconque, alcool, résine, etc., et qui ne peut nullement servir à caractériser un alcaloïde.

La quinidine donne avec le chlore et l'ammoniaque la même réaction que la quinine, quoique l'on ait dit le contraire.

Quand on veut caractériser un alcaloïde à l'aide des réactions connues, à moins que l'on ait déjà des données sur sa nature, il faut tâtonner au hasard en essayant successivement les réactions caractéristiques des principaux alcaloïdes, et si l'on ne sait pas du tout quel est cet alcaloïde, il peut être très-difficile d'arriver à le déterminer; il me semble que l'on pourrait suivre une marche plus régulière, assez analogue à celle que l'on suit en chimie minérale. J'ai essayé de réunir en tableau les réactions successives à tenter pour arriver à déterminer méthodiquement la nature d'un alcaloïde; tout imparfait qu'il est, peut-être pourra-t-il rendre service dans quelques cas.

Mais avant de commencer cette recherche, il est, je crois, indispensable de s'assurer, à l'aide des réactifs généraux, que l'on a affaire à un alcaloïde, car malheureusement il en est quelques-uns qui ne présentent pas d'autres caractères faciles à constater.

Volatils et odorants	coloré en violet par Au^2Cl^3 — pas de réaction par $HCl + BaO^2$.				Conicine.
	coloré en brun par Au^2Cl^3 — coloration groseille par $HCl + BaO^2$.				Nicotine.
Fixes	colorés en rouge par AzO^5.	coloré en violet par SO^3 étendu à chaud — color. bleue par perchlorure de fer.			Morphine.
		pas coloré en violet par SO^3 étendu à chaud — pas de col. par perchlorure de fer.			Brucine.
	pas colorés en rouge par AzO^3. On traite par $SO^3 + BaO^2$.	coloration rouge brique à froid ou carmin à l'aide de la chaleur.	se colorent spontanément en violet par SO^3 à froid.		Vératrine. Delphine.
			ne prend une coloration violette que par SO^3 étendu et à chaud, avec les précautions indiquées.		Narcotine.
		coloration vert foncé.			Codéine.
		coloration jaune devenant très-intense à l'aide d'une légère chaleur.			Quinine.
		ne devenant ni rouge, ni vert, ni jaune.	coloré en violet par SO^3 étendu à chaud		Solanine. Atropine. Aconitine.
			pas coloré par SO^3 à chaud.	pas de coloration bleue verdâtre par KO à chaud.	Atropine. Aconitine.
				coloration bleue verdâtre par KO, à chaud.	Cinchonine.
				bleu par $SO^3 + PbO^2$	Strychnine

Comme on le voit, l'atropine et l'aconitine doivent être recherchées quand même on n'obtiendrait pas de coloration avec l'acide sulfurique à chaud; cette réaction est en effet assez difficile à obtenir, et il serait possible qu'elle échappât. Je ne connais, du reste, aucun moyen sûr de distinguer entre elles l'aconitine, l'atropine et la solanine; je n'en connais pas non plus pour distinguer la vératrine de la delphine. Je dois faire observer aussi que la vératrine donne, avec l'acide nitrique, une légère coloration orange que l'on pourrait peut-être confondre avec la coloration rouge donnée par la morphine ou la brucine; il serait toujours facile de la distinguer de ces deux bases à l'aide de l'acide sulfurique à froid par exemple. Il est évident qu'il ne faut pas se contenter des réactions indiquées dans ce tableau; l'alcaloïde une fois déterminé, on doit le soumettre à l'action de ses réactifs particuliers.

TROISIÈME PARTIE.

ÉTUDE SUR LE DOSAGE DES ALCALOIDES ET LA DÉTERMINATION DE LEURS ÉQUIVALENTS.

En voyant avec quelle sensibilité la solution d'iodure double de mercure et de potassium décelait la moindre trace d'alcaloïde, je fus porté à examiner si la combinaison ainsi obtenue ne serait pas définie et si l'on n'obtiendrait pas un précipité d'un poids invariable avec chaque alcaloïde et différent pour chacun d'eux.

Ce qui me fit penser que le précipité formé pouvait bien avoir une composition définie, c'est qu'ayant ajouté quelques gouttes du réactif dans une solution chaude d'un sel de morphine, je vis se déposer par le refroidissement, outre le précipité amorphe et caséeux formé immédiatement, de belles aiguilles jaunes, que je supposai provenir de la cristallisation d'une faible partie dissoute dans l'eau chaude.

Je pris donc 0,10 de strychnine parfaitement pure et cristallisée, je les fis dissoudre dans une petite quantité d'eau acidulée, et j'y ajoutai un léger excès du réactif préparé comme je l'ai indiqué plus haut. Immédiatement formation d'un abondant précipité blanc jaunâtre se rassemblant facilement. Je le recueillis sur un petit filtre taré et je m'assurai que le liquide qui passait ne contenait plus d'alcaloïde puisqu'il ne précipitait plus par une nouvelle addition du réactif, et je lavai avec soin le précipité jusqu'à ce que les eaux de lavage ne fussent plus précipitées par l'hydrogène sulfuré. Le précipité fut ensuite séché à 100° pendant quatre heures et trouvé égal à 0,268. Je fis trois autres opérations semblables en agissant sur des quantités variables de strychnine en présence de différents acides, en ajoutant un excès de réactif, prolongeant les lavages, en un mot en me plaçant dans des conditions propres à faire varier le résultat s'il en était susceptible, et j'obtins, en calculant le poids des précipités, pour 0,10 des résultats extrêmement rapprochés du premier

0,267 — 0,262 — 0,264.

Les faibles différences observées pouvaient provenir de l'opération, et j'étais autorisé à considérer la strychnine comme donnant un précipité constant.

Je fis les mêmes expériences sur de la quinine parfaitement purifiée par des dissolutions dans l'éther et séchée à 100° ; je fis varier les conditions de l'opération comme dans le cas précédent, et j'obtins pour 0,10 de quinine les chiffres suivants :

0,456 — 0,454 — 0,451 — 0,450.

De la narcotine cristallisée me donna les nombres suivants pour 0,10 de l'alcaloïde :

0,228 — 0,234 — 0,232.

Les conclusions, comme on le voit, étaient les mêmes, et j'étais autorisé à penser que chaque alcaloïde donnait ainsi un précipité constant et en rapport avec le poids de son équivalent.

Cette réaction est d'autant plus précieuse que les alcaloïdes entrent ainsi dans une combinaison extrêmement pesante, puisque le précipité obtenu est 4 fois 1/2 celui de l'alcaloïde pour la quinine, 2 fois 1/2 pour la narcotine, 2 fois 2/3 pour la strychnine, etc. Si l'on ajoute à cela la sensibilité extrême de cette réaction, la rapidité avec laquelle se forme le précipité, son insolubilité remarquable dans la liqueur acidulée, on voit que ce mode de dosage offre toutes les garanties d'exactitude et de précision que l'on peut désirer. Aussi ai-je multiplié mes expériences dans le but de déterminer exactement le poids des précipités correspondant à un même poids 0,10 des différents alcaloïdes.

La première condition à réaliser dans des recherches de ce genre est d'opérer sur des alcaloïdes parfaitement purs, et l'on ne saurait prendre pour cela trop de précautions : la cristallisation est un des meilleurs indices de cette pureté ; tous les alcaloïdes sur lesquels j'ai opéré étaient cristallisés, excepté cependant la quinine, qui avait été extraite par précipitation de son sulfate cristallisé.

Un autre point assez délicat consiste à apprécier la quantité d'eau de cristallisation contenue dans ces cristaux de manière à agir sur des alcaloïdes privés de cette quantité d'eau qui est plus ou moins variable. Pour éliminer cette eau, qui n'entre pas, à proprement parler, dans la constitution de l'alcaloïde, j'ai toujours soumis les cristaux pulvérisés à une température un peu supérieure à 100°, dans une étuve de Gay-Lussac, pendant plusieurs heures.

Je pesais ensuite une certaine quantité de cet alcaloïde parfaitement pur et privé d'eau, je le faisais dissoudre dans une petite quantité d'eau acidulée par l'acide sulfurique, et j'ajoutais un léger excès du réactif en agitant la liqueur. Le précipité était ensuite recueilli, lavé, desséché et pesé avec les précautions que j'ai déjà

indiquées, et voici les résultats que j'ai obtenus pour les principaux alcaloïdes supposés purs et sans eau de cristallisation.

Narcotine.	En opérant sur 0,10 précipité obtenu	0,228
	id. sur 0,20 précipité rapporté à 0,10	0,234
	id. sur 0,50 *id.*	0,232
	Moyenne pour 0,10	0,231
Morphine.	En opérant sur 0,10	0,292
	id. sur 0,20 poids rapporté à 0,10	0,296
	id. sur 0,50 *id.*	0,298
	id. sur 0,30 *id.*	0,296
	Moyenne pour 0,10	0,295
Codéine.	En opérant sur 0,10 poids du précipité	0,291
	id.	0,289
	id.	0,288
	Moyenne 0,10 codéine =	0,289
Strychnine.	En opérant sur 0,10 poids du précipité	0,268
	id. sur 0,05 poids rapporté à 0,10	0,266
	id. sur 0,20 *id.*	0,263
	id. sur 0,10 *id.*	0,264
	id. sur 0,10 *id.*	0,267
	id. sur 0,50 *id.*	0,265
	id. sur 0,50 *id.*	0,266
	id. sur 0,50 *id.*	0,266
	Moyenne 0,10 strychnine =	0,265
Brucine.	0,10 =	0,251
	0,10 =	0,255
	Moyenne 0,10 brucine =	0,253
Quinine.	0,10	0,456
		0,454
		9,458
		0,452
	Moyenne 0,10 quinine =	0,455
Quinidine.	0,10	0,460
		0,454
	Moyenne 0,10 quinidine =	0,457

Cinchonine. 0,10 0,477
. . . . 0,473
. . . . 0,474

Moyenne 0,10 cinchonine = ... 0,475

Ce sont là les seuls alcaloïdes que j'aie pu obtenir dans un état de pureté parfaite, et les seuls, par conséquent, pour lesquels je puisse donner des nombres exacts. Ces résultats, fournis par l'expérience, peuvent déjà servir à opérer le dosage d'alcaloïdes contenu dans une solution, en prenant pour point de repère les nombres que je viens d'indiquer, et qui, comme on le voit, doivent s'écarter bien peu de la vérité, puisqu'ils diffèrent très-peu entre eux.

Cependant, pour résoudre la question d'une manière générale, il était nécessaire de déterminer la formule exacte de ce précipité, quoiqu'il me parût très-probable que cette combinaison fût formée par une double décomposition ordinaire, l'alcaloïde remplaçant la potasse dans l'iodure double

$$Al,SO^3HO + KI,2HgI = KO,SO^3 + AlHI,2HgI.$$

Du reste, la plupart des composés obtenus cristallisaient facilement dans l'alcool. J'en fis l'analyse de la manière suivante : 0,50 de narcotine pure et séchée à 100° furent précipités comme d'ordinaire par la solution d'iodure double. Le précipité lavé et desséché pesait 1,159. Dans une autre opération, j'obtins 1,162. Dans celui-ci je dosai l'iode, dans l'autre le mercure.

Pour doser l'iode, je mis dans une capsule l'un des précipités avec le filtre, et je le calcinai avec de la potasse en fragments; le résidu dissous dans l'eau, additionné d'acide nitrique de manière à avoir une liqueur acide, fut précipité par le nitrate d'argent. J'obtins 0,810 d'iodure d'argent pesé après fusion dans une petite capsule. Cette quantité correspond à 0,437 d'iode.

Pour doser le mercure, après quelques essais, voici le procédé auquel je me suis arrêté : le second précipité = 1,159 est placé avec le filtre dans une capsule et traité à l'ébullition par une suffisante quantité d'alcool; tout étant dissous on filtre, on lave de nouveau la capsule et les débris du filtre avec de l'alcool bouillant, et l'on réunit les liqueurs. On ajoute alors du sulfhydrate d'ammoniaque en excès et l'on recueille le sulfure de mercure précipité sur un filtre taré, on le lave avec soin, on le dessèche et on le pèse. Comme la précipitation s'est faite en présence d'une liqueur neutre, il n'y a pas de soufre mêlé au précipité comme cela arrive quand on opère en présence d'une liqueur acide. On obtient ainsi 0,262 sulfure de mercure correspondant à 0,226 de mercure.

En somme, 0,50 de narcotine donnent un précipité égal à 1,1605 (en prenant la moyenne des deux poids obtenus), qui contient

Iode	0,437
Mercure	0,226
Narcotine	0,50
	1,163

Comme on le voit, la somme obtenue est un peu trop forte, mais cela tient évidemment aux petites erreurs presque inséparables d'une pareille opération.

Or en supposant que le précipité ait la formule Nar, HI + 2HgI, et en prenant pour la narcotine l'équivalent $C^{46}H^{25}AzO^{14} = 5337{,}50$ indiqué par Gerhardt et Millon, on aurait

Iode, 3 équivalents =	4758
Mercure, 2 équivalents =	2500
Narcotine	5337,50
Hydrogène, 1 équivalent =	12,50
	12608,00

Et en calculant d'après cette composition le poids des éléments qui correspondent à 0,50 de narcotine

Iode	0,434
Mercure	0,227
Narcotine	0,50
Hydrogène	0,001
Poids théorique du précipité	1,162

Comme on le voit, ces deux résultats concordent à peu près, et l'on peut les considérer comme identiques. Pour la narcotine, le précipité est donc bien Nar, HI, 2HgI.

J'ai refait sur 0,50 de cinchonine pure des dosages analogues, et voici les chiffres que j'ai obtenus :

Poids moyen des deux précipités	2,371
Iode	1,222
Mercure	0,645
Cinchonine	0,50
Hydrogène apprécié par différence	0,004
	2,371

Pour apporter à ce résultat le même contrôle que tout à l'heure en cherchant à déterminer quels nombres correspondent à la formule Cinc. HI, + 2HgI, on se trouve embarrassé dans le choix des deux formules différentes attribuées à la cinchonine, suivant que l'on considère son sulfate ordinaire comme un sulfate neutre ou un sulfate basique

$$C^{40}H^{24}Az^{2}O^{2} = 3854,44$$
$$C^{20}H^{12}AzO = 1927,22$$

La première $C^{40}H^{24}A^{2}O^{2}$, HI + 2HgI donne les nombres suivants :

Iode, 3 équivalents = ...	4758
Mercure, 2 équivalents = ...	2500
Cinchonine = ...	3854,44
Hydrogène, 1 équivalent = ...	12,50
	11124,94

ce qui, pour 0,50 de cinchonine donnerait :

Iode.	0,617
Mercure.	0,324
Cinchonine	0,50
Hydrogène	0,0015
	1,4425

chiffres qui n'ont aucun rapport avec ceux trouvés par l'expérience.

La seconde formule $C^{20}H^{12}AzO$ donne les résultats suivants :

Iode, 3 équivalents.	4758
Mercure, 2 équivalents.	2500
Cinchonine	1927,22
Hydrogène.	12,50
	9197,72

En calculant pour 0,50 de cinchonine :

	Nombres théoriques.	Trouvés par expérience.
Iode.	1,234	1,222
Mercure.	0,648	0,645
Cinchonine	0,50	0,50
Hydrogène	0,003	0,004
	2,385	2,371

Comme on le voit, cette seconde formule de la cinchonine donne des nombres concordant parfaitement avec ceux donnés par l'expérience, puisque la différence sur le total n'est que de 0,014 sur un poids de 2 gr. 1/2. Cette expérience est importante en ce qu'elle confirme la formule donnée primitivement par MM. Pelletier et Caventou à la cinchonine, formule que l'on a doublée depuis. Il serait en effet contraire à toutes les lois chimiques d'admettre que le composé en question a pour formule :

Cinchonine 1/2 HI + 2HgI.

Cette réaction peut donc servir non-seulement à faire un dosage exact des alcaloïdes, mais encore à fixer leur équivalent quand il est incertain. Or il n'y en a pas un seul qui ne soit représenté par plusieurs formules données par des chimistes très-distingués, et ces formules différentes correspondent à des équivalents plus ou moins éloignés les uns des autres.

Ainsi, pour la codéine, on trouve :

$C^{36}H^{21}AzO^{6} = 3737,50$ (Gerhardt).
$C^{35}H^{20}AzO^{5} = 3550$ (Robiquet).

Pour la morphine :

$C^{34}H^{19}AzO^{6} = 3562$ (Gerhardt).
$C^{35}H^{20}AzO^{6} = 3653$ (Berzelius).

Pour la strychnine :

$C^{44}H^{24}Az^{2}O^{4} = 4354,91$ (Berzelius).
$C^{42}H^{22}Az^{2}O^{4} = 4179,92$ (Gerhardt).
$G^{44}H^{25}Az^{2}O^{8} = 4750$ (Pelletier, Caventou, Millon).

Comme on le voit, ces divergences sont souvent considérables, et elles ne doivent pas étonner si l'on songe aux difficultés qui entourent ces déterminations. Pour les rappeler en quelques mots, je ne saurais mieux faire que de citer ce que disait Robiquet en 1833 à propos de la narcotine à laquelle on attribuait comme équivalent, les uns 5100,30, les autres 7050,30, les autres 3983.

La même inexactitude, dit-il, règne pour presque tous les alcaloïdes : la première difficulté qui se présente, une fois l'alcaloïde obtenu à l'état de pureté, consiste dans la détermination de l'eau de cristallisation. Ainsi, la morphine, et bien d'autres sont dans ce cas, chauffée à 100°, ne perd pas de son poids, et il faut aller jusqu'à 120° pour lui enlever cette eau. Mais alors, pourquoi s'arrêter à 120°

et ne pas pousser jusqu'à la fusion qui est le seul caractère certain d'une véritable dessiccation? Malheureusement, beaucoup d'alcaloïdes s'altèrent auparavant; de cette incertitude sur le point de dessiccation naît une première source d'erreur pour l'évaluation de la capacité de saturation.

En supposant cet obstacle levé, pour déterminer la capacité alcaline du corps on en dissout un poids connu dans de l'eau en présence d'acide sulfurique ou chlorhydrique que l'on ajoute jusqu'à ce que la liqueur soit neutre, on dose ensuite l'acide par les moyens ordinaires, mais, outre qu'il est très-difficile de reconnaître le moment où le liquide est parfaitement neutre, cette neutralité peut même varier avec la température; ainsi Robiquet a observé qu'une solution de chlorhydrate de morphine faite à 80° et bien neutre devient de plus en plus acide à mesure que la température s'abaisse. Un grand nombre d'alcaloïdes, d'ailleurs, ont une affinité assez peu marquée pour les acides, et leurs sels neutres chimiquement peuvent avoir une réaction acide, comme cela se voit pour les bases minérales faibles.

Pour éviter cet inconvénient, veut-on opérer par le procédé de Liebig, et c'est celui que l'on emploie généralement, on fait passer sur l'alcaloïde du gaz HCl, de manière à l'en sursaturer, puis on le soumet à une chaleur de 100° pendant un temps suffisant, et l'on détermine l'augmentation de poids qui est censée représenter l'acide HCl combiné au poids connu de l'alcaloïde. Malheureusement, presque toujours, il ne reste pas de chlorhydrate neutre, la quantité d'acide dégagée est plus considérable, et la détermination de l'équivalent est encore en défaut.

Il me semble que la réaction dont nous nous occupons en ce moment pourrait aider à résoudre la question; en effet, comme nous l'avons vu, elle est parfaitement générale, l'alcaloïde s'y trouve dans une combinaison bien définie, suffisamment insoluble, extrêmement lourde, puisque le poids du précipité peut aller jusqu'à quatre fois et demie celui de l'alcaloïde; ce sont là, je le répète, d'excellentes conditions pour un dosage exact.

Nous avons déjà vu comment il était possible pour la cinchonine de prouver que son équivalent est 1922, et non pas 3854,44. Poursuivons nos recherches dans ce sens, et appliquons ce procédé à la détermination de l'équivalent de la quinine. Ici encore, deux formules sont en présence :

$$C^{40}H^{24}Az^{2}O^{4} = 4054,24 \text{ (Gerhardt).}$$

$$C^{20}H^{12}Az\,O^{2} = 2027,22 \text{ (Pelletier et Caventou).}$$

Nous avons vu que, sur une moyenne de quatre opérations, 0,10 de quinine donnent 0,455 de précipité.

Nous pouvons, par la pensée, le décomposer en deux parties :

$$\begin{array}{l} 0{,}10 \text{ (quinine)} \\ 0{,}355 \ (HI + 2HgI) \\ \hline 0{,}455 \text{ au total,} \end{array}$$

et nous pouvons poser la proportion suivante :

$$\frac{0{,}10}{x \text{ équivalent cherché de la quinine}} = \frac{0{,}355}{HI + 2HgI = 7270{,}50}.$$

Cette proportion nous donne pour l'équivalent de la quinine 2048, nombre qui se rapproche beaucoup de celui admis par Pelletier et Caventou.

Pour la quinine, comme pour la cinchonine, c'est donc la formule $C^{20} H^{12} AzO^2$, et non le double qui est l'équivalent. Il en résulte que le sel de quinine employé en pharmacie est un sel basique contenant deux équivalents d'alcaloïde. Cette détermination exacte n'a pas seulement un intérêt théorique, elle peut avoir de l'importance au point de vue de la synthèse de ce précieux alcaloïde.

Il pouvait être intéressant de rechercher si la *quinidine* qui, sous tant de rapports, se rapproche de la quinine, et qui, cependant, s'en distingue par quelques-unes de ses propriétés, est simplement un isomère de la quinine ou un polymère.

0,10 de quinidine m'ont donné en moyenne 0,457, posant la même équation que tout à l'heure,

$$\frac{0{,}10}{x} = \frac{357'}{7270{,}50}.$$

$x = 2036$. Ce nombre est presque concordant avec le premier, et se rapproche encore plus de celui donné primitivement par Pelletier et Caventou ; la quinidine est donc un isomère de la quinine.

Si nous appliquons à d'autres alcaloïdes ce mode de détermination, nous trouvons pour la *strychnine*, la moyenne de huit opérations

$$0{,}10 = 0{,}265;$$

$$\text{d'où} \quad \frac{x}{0{,}10} = \frac{7270{,}50}{0{,}165} \quad x = 4404.$$

Or nous trouvons pour équivalent de la strychnine

4354,92 (Berzelius) — 4179,92 (Gerhardt) 4750 (Pelletier et Caventou).

Le nombre obtenu dans l'expérience ci-dessus se rapproche beaucoup de celui donné par Berzelius, et s'éloigne, au contraire, sensiblement des autres.

Pour la *brucine*, 0,10 donne 0,253; d'où l'on tire

$$\frac{x}{0,10} = \frac{7270,50}{0,153} \quad x = 4758.$$

Pour la *morphine*, 0,10 donne 0,295,

$$\frac{x}{0,10} = \frac{7270,50}{0,192} \quad x = 3751.$$

Gerhardt indique 3562; Robiquet, 3653.

Pour la *codéine*, 0,10 donne 0,289.

$$\frac{x}{0,10} = \frac{7270,50}{0,189} \quad x = 3846.$$

Gerhardt indique 3737; Robiquet, 3550.

Je dois faire remarquer que les petites différences observées entre les résultats tiennent moins au procédé lui-même qu'à la petite quantité de matière sur laquelle j'opérais; ainsi, en faisant ces dosages sur des quantités variant entre 0,10 et 0,50, on ne peut obtenir qu'une approximation sur le troisième chiffre, ce qui est suffisant, puisqu'il représente des milligrammes; mais cette erreur paraît plus forte quand on veut, par le calcul, reporter les résultats sur des nombres plus considérables, comme ceux qui représentent les équivalents; il serait facile, en opérant sur de plus grandes quantités, de remédier à cet inconvénient.

Il est à remarquer aussi que l'équivalent obtenu par cette méthode est toujours un peu trop élevé; en effet, malgré sa grande insolubilité, le précipité est toujours entraîné en petite quantité par les lavages. Il en résulte que le poids trouvé en est un peu faible, et comme dans la proportion par laquelle on obtient l'équivalent, ce nombre est diviseur, le résultat s'en trouve augmenté.

Lorsque j'ai commencé à étudier cette combinaison, mon but était surtout de la faire servir au dosage des médicaments contenant des alcaloïdes; malheureusement il n'est pas possible de l'appliquer directement à cet usage; en effet, quand dans une solution aqueuse contenant des alcaloïdes, des matières extractives, albumineuses, etc., on ajoute le réactif en question, on précipite en même temps une grande quantité de ces matières étrangères. A la vérité on peut bien, en reprenant ce précipité par l'alcool, les éliminer et ne dissoudre que le composé contenant l'alcaloïde puis l'obtenir à l'état de pureté par l'évaporation de l'alcool,

mais il est bien rare que l'on n'ait affaire qu'à un seul alcaloïde : l'opium en contient une douzaine, le quinquina au moins deux, sans compter la quinidine, la noix vomique trois, etc.; or ces différents alcaloïdes sont loin d'avoir les mêmes propriétés; il est donc indispensable de les doser séparément. C'est en vain que j'ai cherché un moyen facile, le précipité une fois obtenu, d'en retirer les alcaloïdes en le décomposant, ce qui aurait permis de les obtenir rapidement à l'état de pureté; cette combinaison est tellement stable qu'elle n'est décomposée que partiellement même par les acides et les alcalis concentrés : ni la potasse, ni l'ammoniaque, ni l'acide sulfurique ne la décomposent complétement. Pour y arriver, il faut avoir recours à des moyens trop compliqués et trop longs pour qu'ils puissent devenir la base d'un procédé usuel.

J'ai essayé à peu près tous les procédés généraux donnés pour doser les alcaloïdes, et je dois le dire, aucun ne m'a donné des résultats satisfaisants; je ne rapporterai pas tous les essais plus ou moins infructueux que j'ai faits à ce sujet, mais je crois pouvoir en tirer la conclusion suivante, c'est qu'en général il faut, sous peine de s'exposer à des erreurs, se borner à extraire l'alcaloïde ou les alcaloïdes dans un état suffisant de pureté à l'aide d'un procédé rapide appliqué à une petite quantité du produit que l'on examine.

Le procédé donné par Henry en 1834, et consistant à précipiter les alcaloïdes à l'état de tannate, est très-infidèle; un autre, donné récemment et consistant dans l'emploi d'une solution titrée d'iode, ne donne pas de meilleurs résultats; d'ailleurs on ne peut pas l'employer en présence des matièrese xtractives, tanniques, amylacées, etc., qui accompagnent les alcaloïdes dans les médicaments, il faut commencer par isoler les alcaloïdes à l'état de pureté ou à peu près, puis les séparer les uns des autres, et dans ce cas il est plus simple, je crois, de les peser directement.

Le procédé de quinimétrie de M. Guilliermond, consistant à apprécier la quantité de quinine existant dans un quinquina, à l'aide d'une liqueur acide titrée, n'est pas non plus à l'abri de tout reproche, soit qu'on le considère au point de vue de la fabrication du sulfate de quinine, soit qu'on l'emploie seulement pour apprécier la valeur du quinquina comme médicament. Dans le premier cas, en effet, si le quinquina contient de la quinidine, ce qui arrive encore assez souvent, celle-ci sera en grande partie dissoute par l'éther et appréciée comme si c'était de la quinine. Le fabricant n'obtiendra pas, dans ce cas, le rendement en surfate de quinine annoncé par l'essai quinimétrique. Au point de vue de l'appréciation du quinquina comme médicament, une donnée importante

est omise, puisque la cinchonine est laissée de côté. Le procédé est donc insuffisant à ce double point de vue. Je crois qu'il en sera de même de tout procédé indirect qui ne permettra pas de constater chaque fois, outre la quantité, la nature du produit; c'est cet avantage surtout qui a fait employer le procédé de Guilliermond pour le titrage de l'opium, malgré les imperfections qu'on lui reproche.

La grande difficulté, c'est d'obtenir rapidement les alcaloïdes suffisamment purs; ordinairement on essaye d'y arriver soit par cristallisation dans un liquide qui les dissout. Exemple : dosage de la morphine dans le procédé de Guilliermond, ou par précipitation ; or, dans le premier cas, on laisse toujours une partie de l'alcaloïde dans les eaux mères ; dans le second, on précipite toujours avec l'alcaloïde des matières colorantes dont il est très-difficile de le séparer, même par des dissolutions et des précipitations successives.

Voici un procédé général que j'ai appliqué plusieurs fois à l'opium, au quinquina, à la noix vomique, et dont je me suis même servi pour préparer rapidement de petites quantités de delphine et d'aconitine, car ce n'est qu'un procédé d'extraction applicable sur de faibles quantités de matières.

On prend un poids de cette matière contenant à peu près 0,40 à 0,50 d'alcaloïde; ceci évidemment n'a rien d'absolu, et cette recommandation a pour but simplement d'opérer sur une quantité d'alcaloïde convenable, assez grande pour que le dosage en puisse être fait facilement, assez faible pour éviter les évaporations et les lavages trop prolongés. Si la substance est liquide, on l'évapore après l'avoir acidulée, on opère ensuite sur le résidu comme je vais l'indiquer pour les matières solides. On divise celles-ci autant que possible, et on les traite à chaud par de l'alcool à 85°, acidulé par l'acide sulfurique, en quantité suffisante pour bien épuiser la matière. On filtre cette solution et on lave le filtre avec une petite quantité d'alcool qui a servi à achever d'épuiser le résidu et à laver la capsule où l'on a opéré. La quantité d'alcool doit être telle qu'elle suffira largement à dissoudre les alcaloïdes quand on leur aura enlevé l'acide qui a aidé à les extraire. Tous les alcaloïdes, quels qu'ils soient, sont en solution dans la liqueur, qui contient en outre une grande quantité de matière colorante, extractive, résineuse, etc. On mesure la quantité totale du liquide obtenu.

Pour éliminer le plus possible ces matières étrangères, on ajoute au liquide de 0,50 à 1 gramme de tannin, qui ne produit ordinairement pas de précipité, et qui, dans tous les cas, ne précipite pas les alcaloïdes, leur tannate étant toujours plus soluble dans l'alcool qu'ils ne le sont eux-mêmes. On verse le liquide dans un flacon contenant de 15 à 20 grammes de chaux vive que l'on a éteinte quelques

instants auparavant avec une petite quantité d'eau; on agite vivement et on laisse en contact pendant une heure ou deux, jusqu'à ce que le liquide surnageant paraisse à peu près décoloré. J'ai été amené à additionner de tannin la solution alcoolique, en remarquant que celles qui contiennent naturellement du tannin, comme pour le quinquina, par exemple, sont bien plus facilement décolorées par l'action de la chaux.

Quand la liqueur est à peu près décolorée, on la filtre et on en recueille moitié en volume du liquide total; ceci a pour but d'éviter le lavage du précipité calcaire qui serait toujours long à épuiser.

On évapore au bain-marie ce liquide recueilli, et l'on obtient ainsi un résidu déjà peu coloré, contenant les alcaloïdes à l'état libre. Pour achever de les débarrasser des matières étrangères auxquelles ils sont encore mélangés, on les dissout dans une petite quantité d'eau acidulée par l'acide sulfurique, on filtre la solution et on la reçoit dans un petit mortier de verre sur 1 ou 2 grammes de chaux vive réduite en poudre; on mélange intimement et l'on dessèche la masse à l'étuve. La dessication se fait rapidement; quand elle est terminée, on mélange à la poudre calcaire 1 à 2 grammes de sable grossier destiné à bien la diviser.

La poudre ainsi obtenue est tassée modérément dans un petit entonnoir dont la douille a été munie d'un petit tampon d'amiante ou de coton, de manière à en former un petit appareil à déplacement, puis on lessive cette poudre par des dissolvants appropriés aux alcaloïdes que l'on recherche, éther, chloroforme, alcool, etc., que l'on emploie successivement si l'on a affaire à plusieurs alcaloïdes différemment solubles dans ces liquides. On reçoit dans de petites capsules tarées les liquides qui s'écoulent et qui, par simple évaporation, donnent les alcaloïdes dans un état de pureté suffisant pour qu'on puisse les peser. Bien entendu que ces poids correspondent à la moitié du poids de la substance analysée, puisque l'on n'a recueilli que la moitié du liquide surnageant la chaux.

Supposons, par exemple, qu'il s'agisse de titrer un opium, on opérera sur 5 grammes, puis la poudre calcaire obtenue sera lessivée par le chloroforme, d'abord; celui-ci dissoudra la narcotine, la codéine, et en un mot tous les alcaloïdes, excepté la morphine; 30 centimètres cubes suffisent ordinairement; on les obtiendra cristallisés, si l'on veut, par l'évaporation spontanée du chloroforme. On ajoutera ensuite sur l'entonnoir contenant la poudre calcaire, de l'alcool bouillant, qui dissoudra la morphine; on l'obtiendra immédiatement par l'évaporation au bain-marie de l'alcool, ou, si l'on veut l'avoir cristallisée, on arrêtera l'évaporation quand il ne restera plus que quelques grammes de liquide, et on

l'abandonnera à lui-même jusqu'au lendemain. Pour la morphine, c'est une bonne précaution à prendre, parce qu'elle est toujours plus ou moins colorée.

J'ai appliqué ce procédé à de l'opium de différentes sortes, et qui avait été titré par M. Guibourt ; les résultats que j'ai obtenus se rapprochaient beaucoup de ceux que notre savant professeur avait trouvés, cependant ils étaient un peu plus faibles ; ainsi un opium de Constantinople de bonne qualité, qui avait donné à MM. Guibourt et Buignet 13 p. 100 de morphine, ne m'en a donné que 11.

J'ai pu également extraire la morphine du laudanum de Rousseau en opérant de la même manière ; cependant elle était encore assez colorée ; du laudanum de Rousseau provenant de la pharmacie centrale m'a donné pour 20 grammes 0,40 de morphine, et une quantité assez notable des autres alcaloïdes cristallisés par l'évaporation spontanée du chloroforme.

Du laudanum de Sydenham provenant de la même origine m'a donné 0,14 de morphine pour 20 grammes. L'éther que j'avais substitué au chloroforme, afin de dissoudre mieux la matière colorante du safran, non éliminée par la chaux, n'a laissé déposer que de faibles quantités des alcaloïdes narcotine, codéine, etc.

Je crains que pour l'opium ce procédé ne donne des résultats un peu faibles en morphine ; celle-ci est peut-être retenue en petite quantité par la chaux pour laquelle elle a, comme on sait, une certaine affinité.

Pour le quinquina, au contraire, on obtient facilement de bons résultats ; on opère sur 10 grammes, et la poudre calcaire est lessivée d'abord avec 50 centimètres cubes d'éther qui dissout toute la quinine et une partie de la quinidine s'il y en a. On épuise ensuite par le chloroforme à peu près en quantité égale ; celui-ci dissout la cinchonine et l'abandonne à l'état cristallin et à peu près incolore par l'évaporation.

Il est généralement assez facile de voir si un quinquina contient de la quinidine ; en effet, par l'évaporation lente, l'éther laisse dans ce cas déposer de petits cristaux brillants, isolés au milieu de la quinine toujours amorphe et d'apparence résineuse. Il en reste, d'ailleurs, ordinairement une certaine quantité qui se dissout dans le chloroforme avec la cinchonine, celle-ci donne alors la réaction verte avec le chlore et l'ammoniaque. Quant aux moyens d'en déterminer exactement la quantité, M. Personne, qui s'est beaucoup occupé de cette question, pense que le seul moyen sûr pour le fabricant de sulfate de quinine de connaître le rendement d'un quinquina est d'essayer en petit la fabrication de ce sel, avec l'écorce à employer.

En effet, en pesant simplement le résidu de l'évaporation de l'éther et en con-

cluant la quantité de quinine, on s'exposerait à des mécomptes, puisque celle-ci est mêlée souvent à une certaine quantité de quinidine qui donne beaucoup plus difficilement du sulfate cristallisable. Pour le pharmacien, au contraire, qui veut simplement apprécier la valeur thérapeutique d'un quinquina, les données précédentes sont suffisantes, puisque la quinidine paraît avoir la même action que la quinine.

Si l'on opère sur la noix vomique ou ses préparations, la masse calcaire sera lessivée par le chloroforme qui dissout tous les alcaloïdes qu'elle contient, strychnine, brucine, igasurine; si l'on voulait les séparer, ce qui est assez difficile, on le ferait avec l'alcool absolu qui dissout la brucine et l'igasurine et ne dissout pas ou peu la strychnine.

Je n'insiste pas, du reste, sur les autres applications de ce procédé; on peut l'employer indistinctement pour toutes les substances contenant des alcaloïdes, en se servant du chloroforme pour lessiver la poudre calcaire, car tous les alcaloïdes sont solubles dans ce dissolvant, qui présente en outre l'avantage de ne dissoudre que très-peu les matières colorantes et extractives.

En résumé, ce procédé n'offre rien de nouveau : c'est simplement un moyen rapide d'extraire les alcaloïdes; l'emploi du tannin et de la chaux m'a semblé avantageux au point de vue de la décoloration des liqueurs; le plus souvent on obtient ainsi du premier coup un produit assez peu coloré, et la lixiviation, en présence d'une nouvelle quantité de chaux, par des dissolvants appropriés, donne les alcaloïdes dans un état de pureté suffisant. En terminant, je dois faire remarquer cependant qu'il n'est pas applicable aux alcaloïdes volatils tels que la nicotine, la conicine, leur grande altérabilité s'opposant à ce qu'on puisse les doser de cette manière en les pesant à l'état de liberté.



Paris. — Imprimé par E. Thunot et Cie, 26, rue Racine



